

40 2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**“ANÁLISIS CONFORMACIONAL Y
ESTRUCTURA ELECTRONICA DE
ALGUNOS BENZIMIDAZOLES”**

Tesis Profesional

Q u e p r e s e n t a :

SARA GAMBOA ALVAREZ

para obtener el título de:

INGENIERO QUIMICO

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

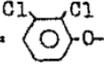
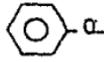
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

CAPITULO	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
II.1 IMPORTANCIA DEL ANALISIS CONFORMACIONAL	3
II.2 METODOS PARA EL ANALISIS CONFORMACIONAL	4
II.3 LA COMPUTACION EN EL ANALISIS CONFORMACIONAL.	7
II.4 ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA DE LOS BENZIMIDAZOLES.	10
III. METODO DE CALCULO MNDO	12
III.1 GENERALIDADES	12
III.2 APROXIMACIONES BASICAS	22
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	26
IV.1 BENZIMIDAZOL	26
1.1 Geometría molecular	26
1.2 Estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas	32
IV.2 GEOMETRIA MOLECULAR DE LOS DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL	35

2.1	R1= -S-CH3	R2=C1	R3=H	36
2.2	R1= -S-CH3	R2=C1	R3=C1	40
2.3	R1= -S-CH3	R2= 	R3=C1	40
2.4	R1= -SO-CH3	R2=C1	R3=H	44
2.5	R1= -SO-CH3	R2=C1	R3=CL	45
2.6	R1= -NH-CO-CH3	R2=C1	R3=H	47
2.7	R1= -NH-CO-CH3	R2=C1	R3=C1	50
2.8	R1= -NH-COO-CH3	R2=C1	R3=H	51
2.9	R1= -NH-COO-CH3	R2=C1	R3=C1	51
2.10	R1= -NH-COO-CH3 R3=H	R2= 		53
IV.3 DISTRIBUCION ELECTRONICA DE LOS DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL				57
IV.4 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL				57
4.1	Momento Dipolar			57
4.2	Potencial de Ionización			59
4.3	Calor de formación			62
IV.5 RELACION ESTRUCTURA QUIMICA-ACTIVIDAD BIOLOGICA				64
V. CONCLUSIONES				68
VI. BIBLIOGRAFIA				70

C A P I T U L O I

INTRODUCCION

El análisis conformacional teórico es de gran importancia porque mediante él podemos determinar la conformación de cierta molécula y obtener sus propiedades fisicoquímicas antes de su síntesis en laboratorio. En el diseño de nuevos fármacos también es de gran ayuda, debido a que es una de las bases para poder determinar adecuadamente la conformación del fármaco preferida por el receptor.

En la actualidad los cálculos para el análisis conformacional se realizan con gran eficacia y rapidez gracias a la introducción de computadoras y programas eficientes. Esto ha traído como consecuencia que el campo de aplicación del análisis conformacional se amplíe y que aumente el interés por el estudio de la influencia de la conformación y la estructura electrónica, sobre la actividad biológica de ciertos compuestos.

El objetivo de este trabajo es realizar el análisis conformacional y el cálculo de la estructura electrónica de una serie de compuestos derivados del benzimidazol, usando para tal fin el método de mecánica cuántica MNDO .

Con los resultados obtenidos en este trabajo se buscó la relación entre la estructura química y la actividad anti-helmíntica de los compuestos estudiados.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

II.1 Importancia del análisis conformacional

En años recientes, muchas investigaciones se han dirigido a determinar la conformación o naturaleza tridimensional de moléculas con interés biológico. Esto es de gran importancia debido a que la configuración influye fuertemente en las interacciones moleculares¹.

Es posible suponer que las interacciones fármaco-receptor se efectúan siguiendo los mismos principios que las asociaciones orgánicas. Un receptor se define como una entidad macromolecular con la cual el fármaco va a interactuar. Debido a que los receptores son generalmente estructuras y con frecuencia membranas, pierden su funcionalidad al aislarlos y de este modo difícilmente se llega a una determinación directa de sus estructuras. Lo anterior nos sugiere el estudio de su contraparte, los fármacos.

El estudio de la conformación de un fármaco tiene una razón doble. Primero, sabiendo más acerca de la estructura tridimensional de los fármacos estamos en una mejor situación para caracterizar a los farmacóforos. Un farmacóforo puede definirse como átomos o grupos de átomos en una orientación mutua esencial para ser identificados por el receptor. Segun-

do, como se piensa que los farmacóforos son el complemento estructural del receptor, el conocimiento del farmacóforo puede contribuir a explicar la estructura del fragmento receptor que interactúa con él.

El formidable beneficio que ofrece el conocimiento preciso de la estructura del receptor es indiscutible, pues mediante él será posible diseñar fármacos exactamente a la medida, adecuados al receptor, y de ésta manera conducirnos a obtener fármacos más específicos, sin efectos colaterales indeseables.

El análisis conformacional en el diseño de fármacos no es una respuesta final, más bien es el comienzo y la base para contestar las preguntas referentes a cuál es la conformación biológicamente relevante o la conformación preferida del receptor.

II.2 Métodos para el análisis conformacional

En la práctica, encontramos tres métodos disponibles para realizar el análisis conformacional de moléculas relativamente grandes, en los estados sólido, gaseoso o aislado y líquido. Para el primero se utiliza la difracción de rayos X, espectroscopía de NMR para el estado líquido o en solución, difracción electrónica y cálculos de mecánica molecular y/o cuántica para el estado gaseoso o aislado.

El método de difracción de rayos X se utiliza para la determinación precisa de la estructura tridimensional de una molécula. De manera más específica, este método proporciona las coordenadas individuales de cada átomo dentro del espacio de la celda unitaria cristalográfica. A partir de éstas se calculan fácilmente las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión. Debe destacarse, sin embargo, que el análisis estructural por rayos X proporciona una toma rápida de una conformación particular que una molécula puede adoptar, ésta no necesariamente es la conformación que el receptor prefiere, excepto para moléculas conformacionalmente rígidas². En el caso de moléculas estructuralmente flexibles es posible que un mismo fragmento de una molécula pueda adoptar conformaciones diferentes, todas ellas igualmente probables.

Muchos de los fármacos tienen diversos enlaces que pueden rotar, esto hace necesario investigar la conformación de algún fármaco en otros ambientes. Uno de esos ambientes que está disponible para la investigación experimental es el estado líquido o en solución. La espectroscopía de NMR es un método poderoso para determinar la conformación de las moléculas en solución, sin embargo no es tan preciso como el de difracción de rayos X. Las dos técnicas muy a menudo proporcionan resultados similares, no obstante en muchos casos la conformación obtenida en solución es diferente de la observada en estado sólido.

El estudio de los aspectos conformacionales del estado gaseoso o aislado de fármacos es capaz de realizarse usando las aproximaciones de química cuántica, los cálculos de mecánica molecular o una adecuada combinación de ambos. En principio, las aproximaciones teóricas proporcionan una descripción completa de la conformación total predominante de una molécula. Además, los métodos de química cuántica proporcionan las cantidades que pueden derivarse de la función de onda como son: densidades electrónicas, momento dipolar, potencial molecular electrostático, etc. Por su parte, la mecánica molecular considera a una molécula como un ensamble de átomos unidos por fuerzas elásticas. Estas fuerzas pueden describirse por funciones clásicas de energía potencial que involucran alargamiento y flexión de longitudes y ángulos de enlace, respectivamente, interacciones electrostáticas, etc. El método de mecánica molecular es muy usado en aquellos casos donde únicamente se requiere conocer las conformaciones preferidas de una molécula dada. Otro punto a favor del método de mecánica molecular es que, en promedio, es más rápido que los métodos comunes de la mecánica cuántica por dos o tres ordenes de magnitud.

En general, los dos esquemas teóricos anteriores no están en competencia, al contrario se complementan uno a otro en el análisis conformacional teórico. Ambos son de gran valor para la evaluación a priori de compuestos potencialmente

activos.

El análisis teórico conformacional, en combinación con datos de rayos X o cálculos de mecánica molecular o cuántica, pueden ayudar al químico farmacéutico a probar algunas de sus ideas antes de hacer algún experimento en el laboratorio.

II.3 La computación en el análisis conformacional

En años recientes la influencia penetrante y el uso de las computadoras en el laboratorio químico se ha vuelto notable. Esto es cierto en los laboratorios de química experimental donde los espectrómetros de NMR, UV, y masas, además de otros equipos de medición, están conectados a microcomputadoras, las cuales realizan funciones tales como colección de datos, procesamiento y representación de resultados. Las computadoras han surgido también como una herramienta poderosa e indispensable para el almacenamiento y recuperación de información química.

Con el uso de poderosas microcomputadoras, la mecánica cuántica aplicada a problemas químicos se ha desarrollado ampliamente. La química computacional es de gran ayuda en la simulación de sistemas moleculares y en el estudio de su comportamiento químico, ésta ayuda se incrementa al ser usada para calcular una gran variedad de propiedades moleculares y para entender los procesos químicos .

En el campo de los productos farmacéuticos, la química

computacional es de gran utilidad en la búsqueda de correlaciones que indiquen la existencia de actividad biológica. Estas correlaciones pueden ser las propiedades electrónicas, tales como potencial electrostático, distribuciones de carga, momento dipolar y propiedades geométricas como área superficial accesible al disolvente, volumen molecular y conformación.

Los métodos más aproximados de química cuántica, capaces de trabajar con moléculas grandes son los llamados métodos de todos los electrones de valencia o métodos semiempíricos. Estos tratan explícitamente los electrones de la capa externa de los átomos, mientras que los efectos de los electrones de las capas internas, se parametrizan. La aproximación anterior hace posible que el cálculo de moléculas de interés farmacológico sea económicamente factible.

Debido a que los métodos semiempíricos son de naturaleza aproximada, se llega a incurrir en una menor exactitud, por lo tanto, debe hacerse una adecuada selección basada en los principios teóricos y en la experiencia.

Los métodos semiempíricos como CHDO (Complete Neglect of Differential Overlap)⁴ y MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)⁵ son los métodos seleccionados para calcular propiedades electrónicas, tales como densidades electrónicas momento dipolar, potencial de ionización y calor de formación. El método MNDO se usa frecuentemente para la optimización automática de la geometría de moléculas ligeramente

grandes del orden de 50 a 100 átomos, permitiendo así el cálculo de longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos de torsión óptimos.

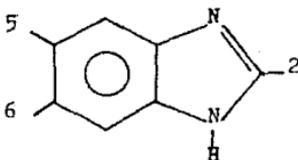
Los métodos puramente empíricos (llamados cálculos de mecánica molecular o de campo de fuerza) no son métodos de química cuántica, como su nombre lo implica son algoritmos basados en la imagen mecánica de una molécula.

En lugar de presentar grandes listas de energías conformacionales y otros resultados obtenidos de los cálculos realizados, es más adecuado proporcionar respuestas en una forma con la cual el químico orgánico está familiarizado. El uso de gráficas en computadora es muy conveniente para establecer una buena comunicación entre el químico computacional y el químico orgánico. El uso más simple de las gráficas en computadora es la representación de moléculas como modelos de esferas y barras, en contraste con los modelos físicos. Éstos proporcionan una manera fácil para sobreponer modelos moleculares. Su uso puede extenderse significativamente cuando el sistema ofrece la capacidad de "sintetizar" nuevas estructuras por el simple ensamble de fragmentos moleculares seleccionados de una lista de fragmentos. La experiencia muestra que la "síntesis en computadora" es una ayuda muy poderosa debido a la rapidez y economía de las pruebas de hipótesis que se realizan en moléculas posiblemente bioactivas, además, se puede determinar la mayoría de las propiedades físicas antes de efectuar su síntesis en el laboratorio.

II.4 Actividad antihelmíntica de los benzimidazoles.

En 1961 los benzimidazoles se introdujeron como un grupo no peligroso y muy efectivo, de espectro antihelmíntico amplio, con el descubrimiento del 2-(4'-Thiazolyl)benzimidazol (nombre genérico: Tiabendazol) por el grupo MERCK (Brown, Matzuk, Ilves, Peterson, Harris, Sarett, Egerton, Yakstis, Campbell y Cuckler, 1961) ¹⁸. El tiabendazol tiene actividad antihelmíntica significativa contra parásitos gastrointestinales en abejas, cabras, gatos, caballos, perros y aves de corral. Además de la eliminación de los helmintos el tiabendazol inhibe la producción de huevos e interfiere en el desarrollo de larvas. Debido a que el tiabendazol es activo contra parásitos que causan infecciones en animales, el efecto contra parásitos similares en el hombre se siguió investigando. Desde entonces la industria farmacéutica internacional ha introducido el Cambendazol ¹⁹, Mebendazol ²⁰, Oxibendazol ²¹, Fenbendazol ²², Oxfendazol ²³, Albendazol ²⁴, etc.

Los benzimidazoles desarrollados después del tiabendazol han tenido la posición 5- bloqueada para retardar la velocidad de metabolismo y excreción.



Aunado a esto, el reemplazo del anillo tiazol por el metilcarbamato afecta la velocidad de eliminación (Prichard, 1978)²⁵. Los nuevos benzimidazoles con velocidades de eliminación bajas son efectivos a dosis bajas y tienden a tener espectros de actividad más amplios que los primeros benzimidazoles, por ejemplo, el albendazol²⁶.

La serie de benzimidazoles estudiada en este trabajo tiene bloqueadas las posiciones 5- y/o 6-, y algunos compuestos tienen el grupo metilcarbamato en la posición 2-. Mediante el análisis conformacional de ésta serie y sus propiedades fisicoquímicas se pretende predecir la actividad de estos benzimidazoles.

CAPITULO III

METODO DE CALCULO MNDO

III.1 Generalidades

Cualquier cantidad físicamente observable puede calcularse mecano-cuánticamente resolviendo la ecuación de Schroedinger correspondiente, la cual en su forma más sencilla establece:

$$H \psi = E \psi \quad (1)$$

donde H es la notación abreviada del operador Hamiltoniano que opera sobre una función matemática, la función de onda ψ , y E es la energía del sistema.

El operador Hamiltoniano total incluye todas las interacciones electrostáticas posibles más la energía cinética de los electrones y núcleos (no tomando en cuenta las vibraciones y flexiones en la molécula).

$$H = \sum_{t, a < b} \sum_{R} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} - \sum_{a, i} \sum_{R} \frac{Z_a}{R_{ai}} + \sum_{i < j} \sum_{R} \frac{1}{R_{ij}} - \sum_i \frac{\hbar^2}{2} \nabla_i^2 - \sum_a \frac{\hbar^2}{2} \nabla_a^2 \quad (2)$$

$\frac{\hbar^2}{8\pi^2 M_a}$

los índices i, j denotan electrones y a, b son los núcleos de los átomos.

El primer término de este operador es la repulsión Coulombica internuclear; el segundo la atracción Coulombica entre los electrones y núcleos atómicos; el tercero la repulsión Coulombica interelectronica, y por último, los términos cuarto y quinto representan la energía cinética de los electrones y núcleos, respectivamente.

La solución de un problema mecano-cuántico consiste en determinar la función de onda para una determinada molécula y evaluar la energía E. Si conocemos la función de onda para un sistema molecular dado, podemos sustituirla en la ecuación diferencial de Schroedinger (1) y resolver para la energía del sistema.

La expresión para el promedio de la energía se obtiene de la ecuación (1) después de multiplicar el lado izquierdo por la conjugada, Ψ^* , de la función propia Ψ , integrar y despejar

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (3)$$

La ecuación (3) es la aplicación del axioma que establece el valor promedio de un operador.

El símbolo $d\tau$ es el elemento de volumen y la integral múltiple se evalúa tomando en cuenta todo el espacio de configuraciones. Esta ecuación puede adoptar otra forma usan-

do la notación de Dirac (vectores Brac-Ket) como se muestra a continuación:

$$E = \frac{\langle \Psi | H | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \quad (4)$$

Como Ψ^* es la conjugada de la función compleja Ψ su producto $\Psi^*\Psi$, es una función real llamada la densidad de probabilidad asociada al estado Ψ .

Las funciones de onda son a menudo funciones propias monoeléctricas, además de ser normalizadas y ortogonales, estas dos condiciones se describen ordinariamente como

$$\int \Psi_k^* \Psi_n \, dT = \delta_{kn} \quad (5)$$

donde la función δ_{kn} (de k y n) se denomina delta de Kronecker y se define por

$$k = n \quad \delta_{kn} = 1 \quad \text{condición de normalización}$$

$$k \neq n \quad \delta_{kn} = 0 \quad \text{condición de ortogonalidad}$$

El conjunto de funciones que satisface la ecuación (5) se denomina conjunto ortonormal u ortonormalizado.

Puesto que sólo se puede resolver la ecuación de Schrödinger exactamente para algunos casos excepcionales, tenemos que confiar en métodos aproximados para el estudio de la

estructura molecular, con tal que proporcionen la precisión numérica deseada.

Muchos estudios moleculares parten de la aproximación de Born-Oppenheimer, en la cual se acepta la separabilidad entre los movimientos electrónicos y nucleares, y se supone que los núcleos atómicos permanecen fijos con respecto al movimiento más rápido de los electrones. Como resultado de esta suposición el Hamiltoniano total (2) se reduce a

$$H = - \sum_i \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i < j} \frac{Z_i Z_j}{R_{ij}} - \sum_{i, a} \frac{Z_a}{R_{ai}} \quad (6)$$

La energía total del sistema puede escribirse entonces como

$$E = \sum_{a, b} \sum_{R} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (7)$$

en la que el segundo término corresponde a la energía electrónica. El procedimiento a seguir es resolver una ecuación diferencial, la ecuación de Schroedinger independiente del tiempo, que describe el movimiento electrónico en una configuración nuclear fija.

Si dividimos el operador Hamiltoniano en términos mono-electrónicos, H_m , y bielectrónicos, H_b

$$H = H_m + H_b \quad (8)$$

con

$$H_m = -E_i \left(\frac{Z}{aR} + \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 \right) \quad (9)$$

y

$$H_b = E_i E_j \frac{1}{R_{ij}} \quad (10)$$

tenemos que

$$E = E_{a<b} \frac{Z}{R} + \frac{1}{\int \psi^* \psi d\tau} \left(\int \psi^* H_m \psi d\tau + \int \psi^* H_b \psi d\tau \right) \quad (11)$$

en la cual el primer término representa las repulsiones nucleares, el segundo las interacciones monoeléctricas y el tercero las repulsiones interelectrónicas. La energía electrónica total del sistema es entonces

$$E_{el} = \frac{1}{\int \psi^* \psi d\tau} \left(\int \psi^* H_m \psi d\tau + \int \psi^* H_b \psi d\tau \right) \quad (12)$$

Otra aproximación es la llamada aproximación del orbital molecular, la cual se refiere a la forma de la función de onda. De acuerdo con ésta, la función de onda electrónica total se puede expresar como un producto normalizado de funciones de onda monoeléctricas antisimétricas (spin-orbitales) las cuales dependen de las coordenadas y spin del electrón.

Para el caso de sistemas con capa llena y n electrones, es común representar esto como un determinante de Slater:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{(n!)}} \begin{vmatrix} \Psi_{\alpha p}(1) & \Psi_{\beta p}(2) & \dots & \Psi_{\alpha z}(n-1) & \Psi_{\beta z}(n) \end{vmatrix} \quad (13)$$

donde $\Psi_{\alpha p}(1)$ y $\Psi_{\beta p}(2)$ son orbitales con spines electrónicos opuestos, y $1/\sqrt{(n!)}$ es la constante de normalización.

Si sustituimos esta expresión de Ψ en la ecuación (12) obtenemos para el término monoeléctrico

$$E_m = 2 \sum_p \int \Psi_{\alpha p}^*(1) H \Psi_{\alpha p}(1) d\tau \quad (14)$$

y para el término de repulsión interelectrónica tenemos

$$E_b = 2 \sum_p \sum_q \left[\int \Psi_{\alpha p}^*(1) \Psi_{\beta q}^*(2) H \Psi_{\alpha p}(1) \Psi_{\beta q}(2) d\tau_1 d\tau_2 - \frac{1}{2} \int \Psi_{\alpha p}^*(1) \Psi_{\alpha q}^*(2) H \Psi_{\alpha p}(1) \Psi_{\alpha q}(2) d\tau_1 d\tau_2 \right] \quad (15)$$

En las ecuaciones (14) y (15) se ha usado la notación abreviada Ψ_p y Ψ_q en lugar de $\Psi_{\alpha p}$ o $\Psi_{\beta p}$ y $\Psi_{\alpha q}$ o $\Psi_{\beta q}$ respectivamente.

El objetivo de la mayoría de los cálculos mecano-cuánticos moleculares es predecir una función de onda, Ψ , molecular. Desde luego que esto se logrará si se conocen todos los orbitales moleculares, Ψ_i , constituyentes. En la gran mayoría de los métodos aplicados a cuestiones moleculares, cada uno de los orbitales desconocidos se desarrolla como una

combinación lineal de orbitales atómicos, aproximación conocida como CLOA-OH (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos-Orbitales Moleculares)

$$\Psi (1) = \frac{1}{(N)^{1/2}} \sum_k C_k \phi_k (1) \quad (16)$$

en la que ϕ_k representa un orbital atómico (serie de funciones base), C_k son parámetros de variación y $(N)^{1/2}$ es la constante de normalización obtenida con la igualdad

$$N = \sum_k \sum_l C_k C_l S_{kl} \quad (17)$$

siendo S_{kl} la interpenetración de los orbitales atómicos k y l .

Cada uno de los orbitales atómicos ϕ_k es una función de la forma $\phi_k = (\text{constante})(\text{función de } R)(\text{función de las coordenadas polares } \theta \text{ y } \phi, \text{ un armónico esférico})$.

El problema de encontrar la función de onda para la molécula se reduce entonces a encontrar los coeficientes C_k del desarrollo (ec. 16), los cuales se encuentran aplicando el método de variaciones.

Para sistemas de capa llena, los mejores orbitales moleculares (aquellos que dan la menor energía posible) se obtienen resolviendo las ecuaciones de Hartree-Fock

$$F \Psi = E \Psi \quad (18)$$

Haciendo uso de la ecuación (16), Roothan dedujo las ecuaciones que llevan su nombre y que pueden escribirse así:

$$E_{kl}^p = E_{kl}^p S_{kl}^p, \quad l = 1, 2, 3, \dots, n \quad (19)$$

E_{kl}^p es la energía de cada orbital molecular, $S_{kl}^p = \langle \phi_k / \phi_l \rangle$ y C_{kl}^p son los coeficientes del desarrollo (ec. 16).

Los términos F_{kl} se llaman elementos de matriz y tienen la forma de la expresión

$$F_{kl} = H_{kl} + \sum_{m,n} E_{mn}^p (\langle kl/mn \rangle - 1/2 \langle kn/lm \rangle) \quad (20)$$

siendo H_{kl} los elementos de matriz del operador Hamiltoniano monoeléctrico

$$H_{kl} = \int \psi_k^{(1)} H \psi_l^{(1)} d\tau \quad (21)$$

que representan la energía cinética y de atracción nuclear de un electrón que se encuentra en la región de interpenetración $k-l$; los términos de la matriz P_{mn} representan la población electrónica total presente en la región de interpenetración de las funciones base ϕ_k y ϕ_l ;

$$P_{kl} = 2 \sum_p E_{pkl}^p \quad (22)$$

$\langle kl/mn \rangle$ es la integral de repulsión Coulómbica entre dos electrones que se encuentran en la regiones de interpenetración $k-l$ y $m-n$, respectivamente; mientras que $\langle kn/lm \rangle$ es la integral de intercambio.

Así, la energía total de una molécula con capa llena es la expresión

$$E = \sum_{a < b} \sum_{R} \frac{Z Z}{R} + \sum_{Kl} \sum_{Kl} E P \left(H - \frac{1}{2} \sum_{m n} \sum_{mn} \langle Kl/mn \rangle - \frac{ab}{i/2 \langle Kn/lm \rangle} \right) \quad (23)$$

Pueden calcularse los términos de repulsión nuclear así como los términos monoeléctricos, H , y bielectrónicos \langle / \rangle , o usarlos aproximados (métodos semiempíricos).

Al minimizar la energía total con respecto a cada uno de los parámetros de variación C_k^p , haciendo

$$\frac{dE}{dC_k^p} = 0 \quad \text{para cada índice } k \text{ y } p \quad (24)$$

se obtiene una serie de ecuaciones lineales homogéneas

$$\frac{dE}{dC_k^p} = \sum_{l} E C_l^p (F_{kl} - E S_{kl}) = 0 \quad (25)$$

para cada índice k ; siendo E^p las energías orbitales definidas por la expresión

$$E^p = \sum_{m n} \sum_{N} \frac{C_m^p C_n^p}{N} F_{mn} \quad (26)$$

La ecuación (25) tendrá una solución no trivial únicamente si se cumple la siguiente condición

$$\begin{vmatrix} F_{kl} - E^p S_{kl} \end{vmatrix} = 0 \quad (27)$$

Esta sencilla ecuación (determinante secular) es la base de todos los métodos de orbitales moleculares. Su solución da la energía E^p de cada orbital molecular y al sustituir

estas energías en la serie de ecuaciones lineales, ecuación (25), se obtienen los coeficientes C_{kl}^p y los términos de distribución electrónica P_{kl} .

Para resolver el determinante secular se requiere la evaluación de los elementos de la matriz de Fock, F_{kl} , que a su vez están en función de coeficientes desconocidos C_{kl}^n y C_{mn}^p , a través de P_{mn} . Una forma de evitar esta dificultad es usar el método de Hartree, el cual supone una distribución de carga inicial. La idea fundamental es que el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y demás electrones, puede reemplazarse de manera aproximada por el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y la distribución de carga promedio de los otros electrones. De esta forma es posible determinar una primera serie de valores P_{mn} . Con esto se calculan los elementos de matriz de Fock y se resuelve el determinante secular. La solución da valores de E_{mn}^p que se sustituyen en las ecuaciones seculares para obtener nuevos valores de los coeficientes C_{mn}^p , los que a su vez se usan para establecer una nueva serie de valores P_{mn} . El procedimiento se repite iterativamente hasta que los P_{mn}^p resultantes de un ciclo son idénticos, dentro de los límites prescritos, a los usados en el ciclo anterior, en otras palabras hasta que se alcance la "autoconsistencia".

El método MNDO⁵ (Modified Neglect of Diatomic Overlap) pertenece a una serie de métodos de orbitales moleculares desarrollados por M. J. S. Dewar y colaboradores, cuyo objetivo

es producir un método capaz de proporcionar resultados precisos de interés para el químico orgánico a un costo razonable en tiempo de cómputo.

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares denominados CNDO, INDO y NDDO, fueron desarrollados por J.A Pople y colaboradores.

En el método INDO se reduce sobremanera el número de integrales de repulsión electrónica al usar la aproximación del "core", con un conjunto mínimo de bases de orbitales atómicos para la capa de valencia, y al menospreciar todas las integrales que involucran a la diferencial de superposición, excepto las integrales de resonancia monoeléctricas y las integrales de intercambio monocéntricas. En el caso del método NDDO, también se usa la aproximación del "core", pero sólo se menosprecian las integrales de repulsión electrónica que involucran a la diferencial de superposición diatómica. Las aproximaciones hechas en este método son más justificables que las hechas en el método INDO, por lo cual, Dewar y colaboradores consideraron el método NDDO la base lógica para un tratamiento semiempírico.

El método MNDO es un método independiente basado en las aproximaciones NDDO.

III.2 Aproximaciones básicas.

Los electrones de la capa de valencia se mueven en el

campo de un "core" fijo, el cual está compuesto del núcleo y los electrones de las capas internas.

Los orbitales moleculares de la capa de valencia (Ψ_i) se representan mediante combinaciones lineales de un conjunto mínimo de funciones base (ϕ_ν):

$$\Psi_i = \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu} \quad (28)$$

Los coeficientes $C_{\nu i}$ se encuentran a partir de las ecuaciones de Roothaan-Hall, los cuales, dentro de la aproximación de NDDO, adquieren la forma

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - E \delta_{\mu\nu}) C_{\nu i} = 0 \quad (29)$$

en la que E_i es el valor propio del orbital molecular Ψ_i y $\delta_{\mu\nu}$ es la delta de Kronecker. Los elementos de la matriz de Fock ($F_{\mu\nu}$) son la suma de una parte monoelectrónica ($H_{\mu\nu}$) y una bielectrónica ($G_{\mu\nu}$).

La energía electrónica es

$$E = 1/2 \sum_{\mu\nu} \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) \quad (30)$$

en esta ecuación $P_{\mu\nu}$ es un elemento de la matriz de orden de enlace.

En lo sucesivo, supondremos que los orbitales atómicos ϕ_ν y ϕ_ν están concentrados en el átomo A y los orbitales atómicos ϕ_λ y ϕ_σ en el átomo B (A+B). Los índices A o B se usarán para designar a los átomos A o B, respectivamente.

Considerando la notación anterior, los elementos de la

matriz de Fock dentro del esquema NDDO son:

$$F = U + \sum_{\mu\nu} \epsilon_{\mu\nu} V_{\mu\nu} + \sum_{\nu} \epsilon_{\nu} P_{\nu} [\langle \mu\nu/\nu \rangle - 1/2 \langle \mu\nu/\nu\nu \rangle] + \sum_{\lambda, \sigma} \epsilon_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (31)$$

$$F = \sum_{\mu\nu} \epsilon_{\mu\nu} V_{\mu\nu} + 1/2 \sum_{\mu\nu} \epsilon_{\mu\nu} P_{\mu\nu} [3 \langle \mu\nu/\mu\nu \rangle - \langle \mu\nu/\nu\nu \rangle] + \sum_{\lambda, \sigma} \epsilon_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (32)$$

$$F = \beta_{\mu\lambda} - 1/2 \sum_{\nu\sigma} \epsilon_{\nu\sigma} \sum_{\nu\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (33)$$

En la matriz de Fock aparecen los siguientes términos:

- Energías monoelectrónicas monocéntricas, $U_{\mu\nu}$, las cuales representan la suma de la energía cinética de un electrón en el orbital atómico ϕ_{μ} del átomo A y de su energía potencial debida a la atracción por el "core" del átomo A.
- Integrales de repulsión bielectrónicas monocéntricas; por ejemplo, integrales de Coulomb $\langle \mu\nu/\nu\nu \rangle = g_{\mu\nu}$, e integrales de intercambio $\langle \mu\nu/\mu\nu \rangle = h_{\mu\nu}$.
- Integrales de resonancia monoelectrónicas bicéntricas, $\beta_{\mu\lambda}$.
- Atracciones monoelectrónicas bicéntricas, $V_{\mu\nu, B}$, entre un electrón en la distribución ψ_{μ} del átomo A y el "core" del átomo B.
- Integrales de repulsión bielectrónicas bicéntricas $\langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle$.

La energía total de la molécula, E_{TOT} , es la suma de la energía electrónica, E_{el} , y las repulsiones E_{AB} , entre los "cores" de los átomos A y B

$$E_{TOT} = E_{el} + \sum_{A < B} E_{AB} \quad (34)$$

El calor de formación de la molécula, ΔH_f , se obtiene restando a la energía total, las energías de cada átomo, E_A , y sumando los calores de formación experimentales, $\Delta H_{f,A}$, de los átomos que constituyen la molécula

$$\Delta H_f = E_{TOT} - \sum_A E_A + \sum_A \Delta H_{f,A} \quad (35)$$

En el método MNDO, los diversos términos de la matriz de Fock y las repulsiones E_{AB} no se evalúan analíticamente. Estos se determinan a partir de datos experimentales o de expresiones semiempíricas, las cuales contienen parámetros numéricos que se pueden ajustar con el fin de reproducir algunos datos experimentales. Se espera que la introducción de parámetros ajustables compense el menosprecio de la correlación electrónica y los errores debidos a las suposiciones hechas en el esquema NDDO.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

En el presente trabajo se efectuó el análisis conformacional y el cálculo de la estructura electrónica del benzimidazol y de una serie de sus derivados, que se muestran en la figura 1, usando para tal fin el método de mecánica cuántica denominado MNDO⁵.

IV.1 Benzimidazol. R1 = H, R2 = H, R3 = H

IV.1.1 Geometría molecular

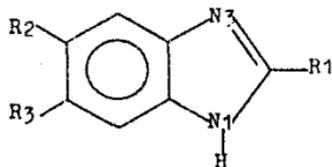
Los parámetros geométricos iniciales del benzimidazol fueron tomados de la literatura (Tabla 1)⁷. Con base en la información de algunos estudios previos de sus derivados se consideró el anillo de benzimidazol plano⁸⁻¹⁰.

Con el propósito de investigar la excelencia del método MNDO con respecto a la reproducibilidad de la geometría experimental y tomando como base los parámetros geométricos precisados, se realizó un proceso exhaustivo de optimización de la geometría del benzimidazol con este método.

En las tablas que contienen los parámetros geométricos del benzimidazol, se postuló una cadena de átomos A-B-C cualesquiera. Para describir la posición del átomo C con respec-

to a los ya situados, la longitud del enlace (d) es la distancia B-C, el ángulo de valencia (θ) es el ángulo formado por A-B-C.

En la tabla 2 se presentan las longitudes y ángulos de enlace estimados con el método MNDO.



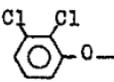
DERIVADO	R1	R2	R3
Benzimidazol	H	H	H
1*	-S-CH3	Cl	H
2	-S-CH3	Cl	Cl
3*	-S-CH3		Cl
4*	-SO-CH3	Cl	H
5	-SO-CH3	Cl	Cl
6*	-NH-CO-CH3	Cl	H
7	-NH-CO-CH3	Cl	Cl
8*	-NH-COO-CH3	Cl	H
9	-NH-COO-CH3	Cl	Cl
10*	-NH-COO-CH3		H

Figura 1. Moléculas estudiadas en este trabajo. * En estas moléculas existe una estructura tautómera distinguible.

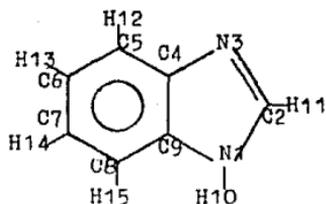


Figura 2. Numeración de los átomos pesados y de hidrógeno para el benzimidazol.

Átomos (A-B-C)	d (Å)	θ (grados)
N1-C2	1.346	-
N1-C2-N3	1.311	114.0
C2-N3-C4	1.395	104.2
N3-C4-C5	1.389	130.0
C4-C5-C6	1.386	117.8
C5-C6-C7	1.401	120.9
C6-C7-C8	1.378	122.3
C7-C8-C9	1.401	116.1
C2-N1-H10	0.900	127.0
N3-C2-H11	1.030	125.0
C4-C5-H12	0.940	117.0
C5-C6-H13	1.020	117.0
C6-C7-H14	1.070	111.0
C7-C8-H15	0.980	121.0

Tabla 1. Longitudes y ángulos de enlace usados para definir la geometría inicial del benzimidazol. La numeración de los átomos se da en la figura 2.

Al comparar la geometría calculada con el método MNDO
7
con los resultados experimentales de P. N. Preston (b), A. Es-

Atomos	d(a)	d(b)	d(c)	d(d)
N1-C2	1.404	1.346	1.361	1.339
C2-N3	1.334	1.311	1.314	1.319
N3-C4	1.402	1.395	1.391	1.406
C4-C5	1.417	1.389	1.388	1.378
C5-C6	1.396	1.386	1.388	1.381
C6-C7	1.427	1.401	1.407	1.404
C7-C8	1.395	1.378	1.369	1.358
C8-C9	1.414	1.401	1.400	1.361
N1-C9	1.397	1.372	1.376	1.385
C4-C9	1.437	1.392	1.398	1.387
EAP		0.025	0.023	0.031

Tabla 3. Comparación de las longitudes de enlace calculadas con el método MNDD (a) con los resultados experimentales que aparecen en la literatura ^{7,8,11}. Las longitudes están en (Å) y la numeración de los átomos se da en la figura 2.

Atomos	(a)	(b)	(c)	(d)
N1-C2-N3	111.9	114.0	113.1	114.0
C2-N3-C4	106.1	104.2	105.5	103.8
N3-C4-C5	130.2	130.0	130.2	129.2
C4-C5-C6	117.9	117.8	117.3	118.6
C5-C6-C7	121.4	120.9	120.8	118.9
C6-C7-C8	122.1	122.3	122.5	122.4
C7-C8-C9	116.6	116.1	116.4	118.1
C8-C9-C4	122.0	112.4	121.8	121.1
C8-C9-N1	133.2	131.9	131.7	133.6
N3-C4-C9	109.8	109.5	108.6	109.8
C5-C4-C9	120.0	120.6	121.2	121.0
C4-C9-N1	104.8	105.8	106.5	105.3
C9-N1-C2	107.5	106.6	106.2	107.2
EAP		0.108	0.131	0.115

Tabla 4. Comparación de los ángulos de enlace calculados con el método MNDD (a) con los resultados experimentales reportados en la literatura ^{7,8,11}. La medida de los ángulos se expresa en grados y la numeración de los átomos se presenta en la figura 2.

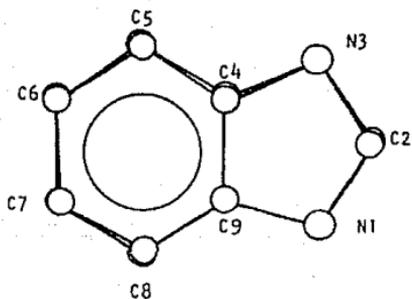
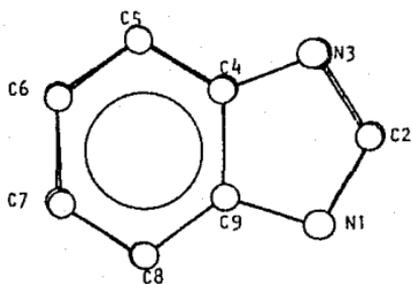
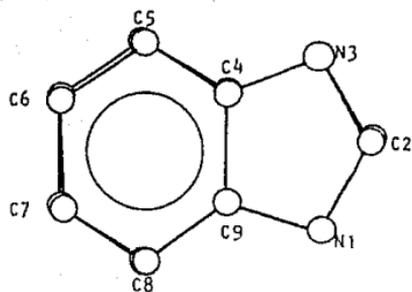


Figura 3. Comparación de la geometría de mínima energía con las geometrías de Preston(a), Escande(b) y Trus(c). En cada dibujo, la geometría calculada en éste trabajo es la inferior.

IV.1.2 Estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas.

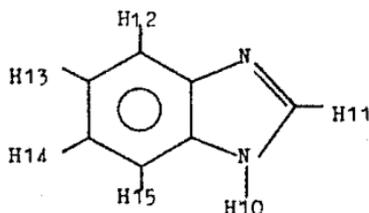
Se calculó la estructura electrónica del benzimidazol ²⁷ usando los métodos MNDO, CNINDO, HAM/3 Y ab initio (STO-4G).

El método ab initio es un método que no utiliza aproximaciones, por lo que los resultados obtenidos con este método son de gran utilidad para evaluar los resultados que se obtienen con otros métodos tales como MNDO, CNINDO Y HAM/3 (Tabla 5). Los métodos MNDO y ab initio asignan una mayor carga atómica al N1 que al N3, por el contrario los métodos CNINDO y HAM/3 asignan una mayor carga atómica al N3 que al N1, por lo tanto el método MNDO es el único que coincide en éste aspecto con los resultados ab initio (STO-4G). Lo anterior condujo a utilizar solamente el método MNDO en el cálculo de la distribución electrónica de las moléculas estudiadas en este trabajo.

Propiedad	MNDO	CNINDO	HAM/3	ab initio (STO-4G)
Momento Dipolar	3.09 D	3.75 D	4.80 D	3.10 D
Potencial de Ionización	8.86 eV	11.42 eV	9.14 eV	6.89 eV
Calor de Formación	45.76 Kcal/mol	-	245.69 Kcal/mol	-
Cargas Atómicas	N1=-0.269 C2= 0.108 N3=-0.219	N1=-0.140 C2= 0.172 N3=-0.211	N1=-0.138 C2= 0.125 N3=-0.329	N1=-0.387 C2= 0.151 N3=-0.282

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas y cargas atómicas del benzimidazol, obtenidas con diferentes métodos.

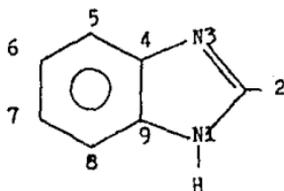
La magnitud de las cargas de los átomos de H del anillo bencénico (Método MNDD), concuerdan con los desplazamientos químicos que presentan los átomos de H en el espectro de RMN²⁸ del benzimidazol .



	Atomo No.	Cargas (MNDD)
	12	0.926
τ = 2.30	13	0.939
H12, H15	14	0.943
	15	0.936
τ = 2.74		
H13, H14		

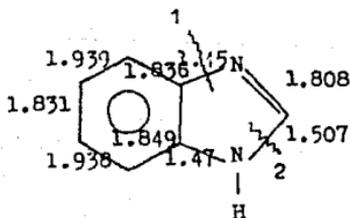
Los átomos H12 y H15 tienen mayor carga positiva, menor protección y quedan localizados en menor campo τ = 2.30.
H12, H15
Los átomos H13 y H14 tienen menor carga positiva, mayor protección y quedan localizados en mayor campo τ = 2.74.
H13, H14

Las densidades electrónicas de los átomos de C del benzimidazol calculadas con el método MNDD, son congruentes con los desplazamientos químicos del espectro¹³ C RMN del benzimidazol²⁹ principalmente los átomos C2, C9, C7.



Atomo No.	Densidad Electrónica	Desplazamiento Químico
2	3.892	141.46
4	4.043	137.92
5	3.992	115.41
6	4.088	122.87
7	4.041	122.87
8	4.063	115.41
9	3.992	137.92

Los índices de enlaces de la molécula de benzimidazol concuerdan con la fragmentación postulada al evaluar el espectro de masa del benzimidazol .



IV.2 Geometría molecular de los derivados del benzimidazol

Con el fin de determinar la conformación de menor energía de cada derivado se partió de la geometría de mínima energía calculada para el benzimidazol y se substituyó cada uno de los grupos R para formar el derivado correspondiente.

La geometría inicial de los substituyentes R se determinó tomando valores estándares de longitudes y ángulos de enlace o datos publicados en la literatura. Con ayuda de los modelos Dreiding se definió la orientación inicial de cada substituyente tratando de que ésta implicara las menores interacciones repulsivas entre el substituyente y el resto de la molécula.

Habiendo ya definido la geometría inicial de cada derivado se minimizó su energía total con el método MNDO. En todos los casos el anillo de benzimidazol se mantuvo plano.

Veremos más adelante que para algunos derivados existe una estructura tautómera distinguible y que la diferencia de energía total entre ambos tautómeros es muy pequeña, lo que indica que, en cada caso, las estructuras tautómeras coexisten en el equilibrio.

Al definir la geometría de cada uno de los derivados se utilizaron ángulos diedros, los cuales se definen de la siguiente manera: si tenemos la cadena de átomos A-B-C-D, el ángulo diedro (ψ) es el ángulo formado por los planos ABC y BCD, tomando como eje de giro al enlace B-C. El ángulo die-

dro toma un valor positivo cuando al ir de A a D, viendo a través de B + C, se hace un giro en sentido de las manecillas del reloj, en caso contrario el valor del ángulo es negativo, figura 4.

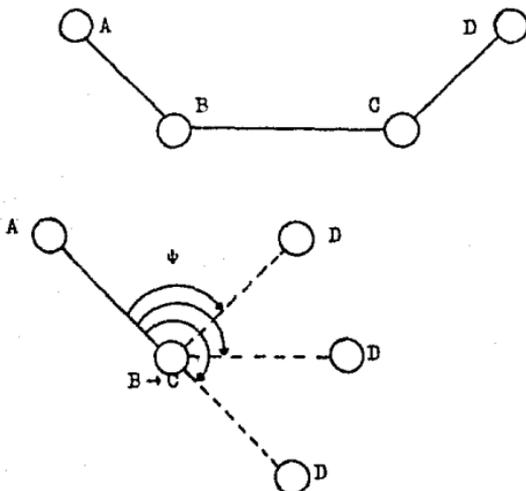


Figura 4. Definición del ángulo diedro ψ .

IV.2.1 R1=-S-CH3 R2=C1 R3=H

Con el propósito de refinar el análisis conformacional y encontrar otras posibles conformaciones se varió el ángulo diedro ψ 1: N1-C2-S11-C16 en el intervalo (0° , 360°) con incrementos de 15° , figura 9.

En la figura 5 se muestra la variación de la energía total del sistema ante el valor del ángulo diedro ψ 1. La barrera energética es de 7.97 Kcal/mol, se observa un mínimo en

$\phi = 180^\circ$. El conformero de menor energía (I-I), cuyo ángulo ϕ es 179.996, se muestra en la figura 6.

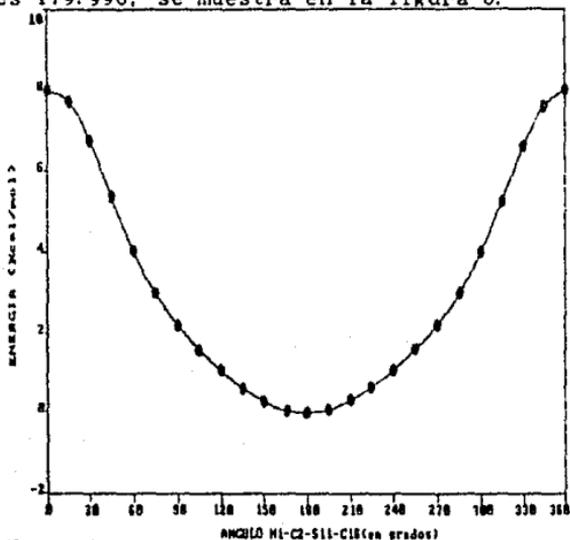


Figura 5. Variación de la energía total ante el valor del ángulo ϕ 1.

En este derivado existe una estructura tautómera, la cual se presenta cuando el átomo de hidrógeno H1 cambia de la posición N1 a la N3, figura 7.

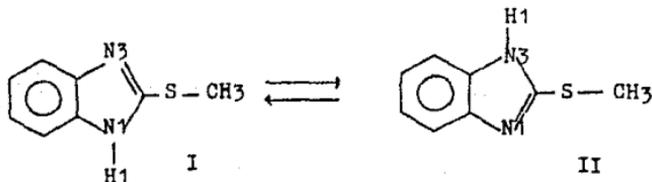


Figura 7. Tautomería que se presenta en los derivados del benzimidazol.

Al definir la geometría de éste tautómero (I-II) se consideró

que al cambiar el H1 al átomo N3, el átomo de carbono (C16) adopta una posición similar a la adoptada en el primer tautómero (I-I). En general, en el caso de aquellos derivados que tienen una estructura tautómera se consideró que los sustituyentes R adoptan una posición relativa semejante a la adquirida en el primer tautómero. Con la geometría ya definida se minimizó la energía total del tautómero (I-II) y se obtuvo un valor del ángulo $\phi = 181.5^\circ$. La conformación se muestra en la figura 6.

El equilibrio entre un tautómero y otro puede favorecer a una de las estructuras. Una manera de conocer cual es la estructura favorecida es mediante el cálculo del porcentaje de cada tautómero que existe en el equilibrio a una temperatura determinada. Para efectuar este cálculo se usó la energía total de cada tautómero, suponiendo que la fracción del número de moléculas con energía E sigue la ley de distribución de Boltzmann y suponiendo que la función de partición para ambos tautómeros es la misma. Tenemos entonces que el cociente de la fracción molar del tautómero I con respecto al II es:

$$K = \frac{N_I}{N_{II}} = \exp\left(\frac{E_{II} - E_I}{RT}\right) \quad (36)$$

donde K es la constante de tautomeria, además sabemos que:

$$\frac{N_I}{I} + \frac{N_{II}}{II} = 1 \quad (37)$$

resolviendo simultáneamente se obtiene:

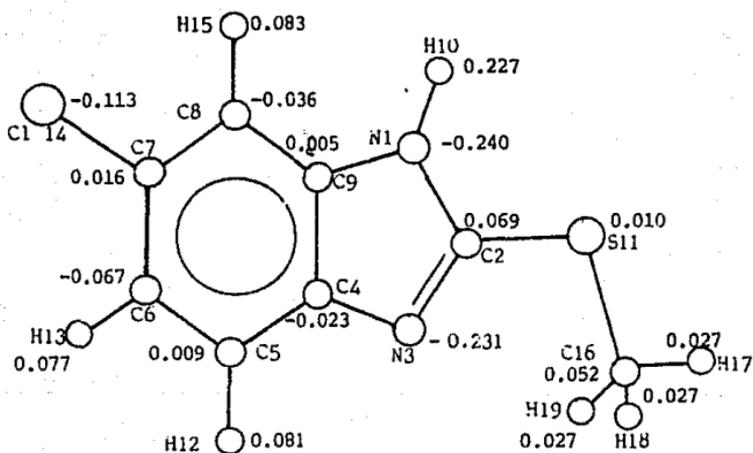
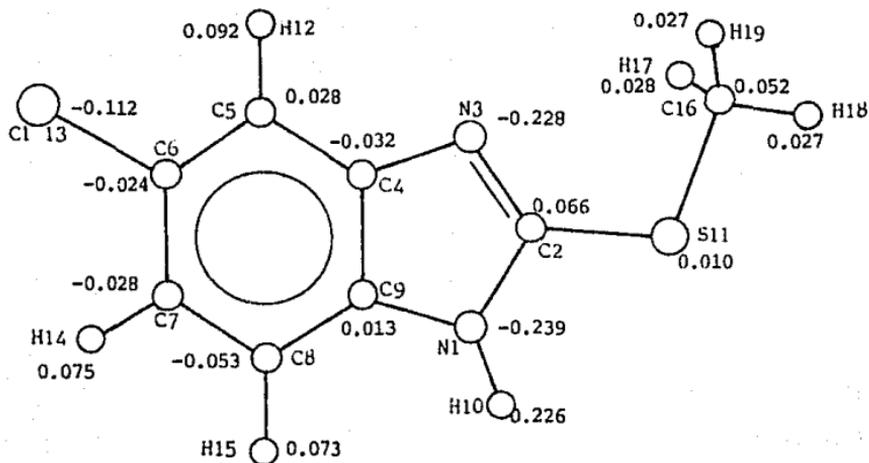


Figura 6. Dibujo y cargas atómicas de los tautómeros I-I y

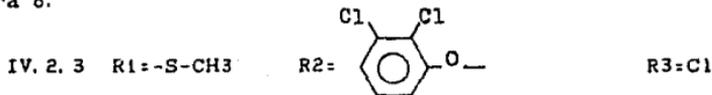
I-II

$$N = \frac{1}{\text{II} \exp\left(\frac{E_{\text{II}} - E_{\text{I}}}{RT}\right) + 1} \quad (38)$$

A partir de la ecuación (38) y suponiendo una temperatura de 25°C se hizo el cálculo del porcentaje de cada tautómero. En este caso el porcentaje del tautómero I-I fue 49.4% y el del tautómero I-II de 50.6%, esto indica que en el equilibrio ambos tautómeros existen en cantidades equivalentes o casi iguales.



Como los sustituyentes R1 y R2 son iguales a los del tautómero I-I, su geometría se consideró similar. Para la geometría del sustituyente R3 se consideró que el valor del ángulo ϕ_1 :Ni-C2-Si1-C16 es 180°. Después de minimizar la energía total de la molécula, el ángulo ϕ_1 resultó ser 180.7°, lo que indica que tiene una geometría semejante a la del derivado I-I. La conformación obtenida se muestra en la figura 8.



Los sustituyentes R1 y R3 son iguales a los del derivado del inciso (IV. 2. 2) por lo que se determinó su geometría con base en los resultados obtenidos anteriormente. La geometría del sustituyente R2 se determinó mediante valores estándares y su orientación respecto al resto de la molécula se encontró variando el ángulo ϕ_2 :C5-C6-O13-C17 en el inter-

valo (0° , 360°) con incrementos de 30° , simultáneamente se permitió que el ángulo ϕ 3: C6-O13-C17-C18 (figura 9)

adoptara la posición más adecuada. (El programa que genera el cálculo MNDO tiene la capacidad de permitir esta libertad)

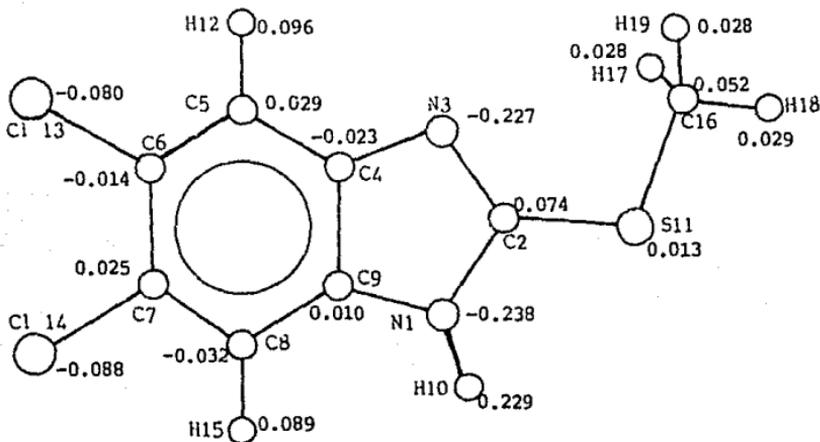


Figura 8. Dibujo y cargas atómicas del derivado R1=-S-CH₃
R2=Cl, R3=Cl

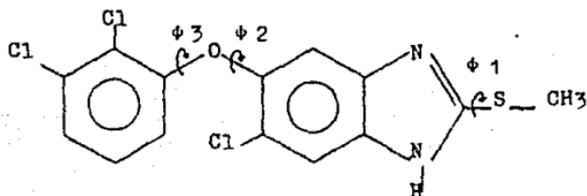


Figura 9. Definición de los ángulos ϕ 1, ϕ 2, ϕ 3.

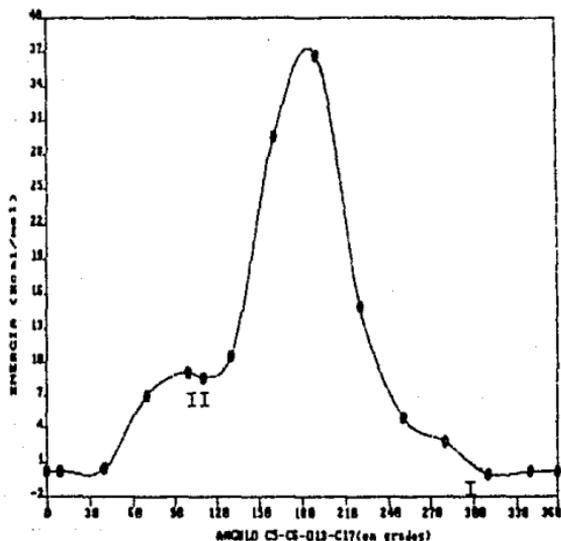


Figura 10. Variación de la energía total ante el valor del ángulo $\phi 2$.

En la figura 10 se muestra la variación de la energía total ante el valor del ángulo diedro $\phi 2$. Podemos observar que en los intervalos de $\phi 2 = (0^\circ, 40^\circ)$ y $\phi 2 = (310^\circ, 360^\circ)$ la energía total de la molécula varía muy poco (menos de 0.43 Kcal/mol), lo cual indica que el sustituyente R2 tiene gran libertad conformacional en estos intervalos. También observamos la presencia de un mínimo local (II) cuya diferencia de energía con el conformero más estable (I) es de $\Delta E_{\text{II-I}} = 6.64$ Kcal/mol; de acuerdo al criterio de mínima energía el conformero I resultó ser el más estable. Los valores de los ángulos $\phi 2$ y $\phi 3$ para éste conformero fueron 310.93° y 118.86° , respectivamente. El dibujo de la estructura (3-I) se

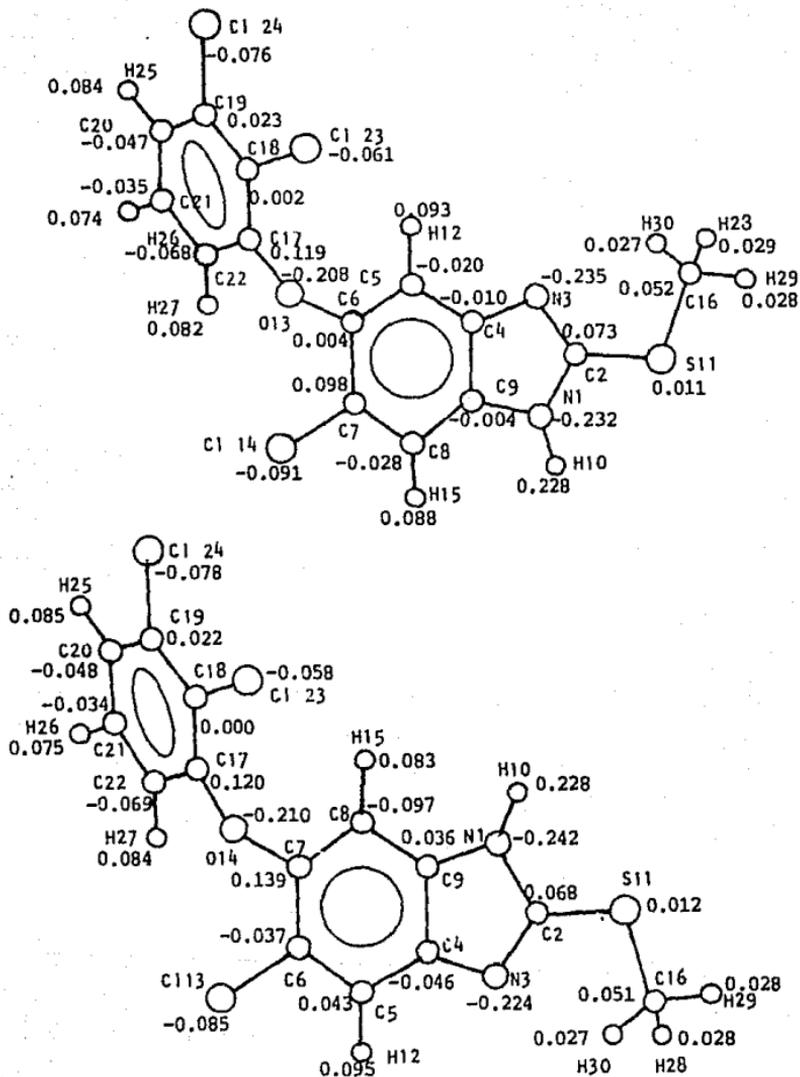


Figura 11. Dibujo y cargas atómicas de los tautómeros 3-I y 3-II.

muestra en la figura 11.

Este derivado tiene una estructura tautómera (3-II), su geometría se determinó con base en los datos del primer tautómero (3-I), al minimizar la energía total de éste tautómero se obtuvieron los siguientes resultados: $\phi_2=312.71^\circ$ y $\phi_3=120.42^\circ$, esto nos indica que las conformaciones de los tautómeros son semejantes. El dibujo del tautómero 3-II se muestra en la figura 11.

Mediante la ecuación (38) se calcula que en el equilibrio, a $t=25^\circ\text{C}$, existe 32.8% del tautómero 3-I y 67.2% del tautómero 3-II, éste último es más favorecido.

IV.2.4 R1:-SO-CH3 R2-Cl R3:H

Para definir la orientación adecuada del sustituyente R1 primero se varió el ángulo $\phi: \text{N1-C2-S11-O20}$ en el intervalo (0° , 360°) con incrementos de 15° . La figura 12 muestra la variación de la energía total del sistema ante el ángulo $\phi: \text{N1-C2-S11-O20}$ y se observa que existe un mínimo con el valor $\phi=8.08^\circ$. Con este dato se minimizó la energía total de la molécula y se obtuvo un conformero (4-I) con los valores de $\phi=4.34^\circ$ y $\phi_1=113.55^\circ$, su dibujo lo muestra la figura 13.

Este derivado tiene un tautómero (4-II), cuya estructura se determinó con base en los datos del primer tautómero (4-I). Como resultado de minimizar la energía total del tautómero 4-II se obtuvieron los siguientes valores $\phi=2.95^\circ$ y $\phi_1=111.76^\circ$, su estructura se presenta en la figura 13.

Por medio de la ecuación (38) se calcula que en el equilibrio, a $t=25^{\circ}\text{C}$, existe 56.5% del tautómero 4-I y 43.5% del tautómero 4-II.

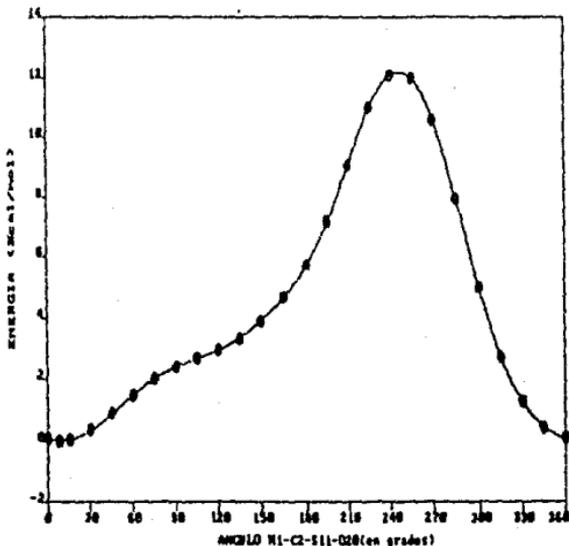


Figura 12. Variación de la energía total ante el ángulo ϕ :N1-C2-S11-O20

IV. 2. 5 R1:--SO-CH3 R2:C1 R3=C1

En este derivado los sustituyentes R1 y R2 son iguales a los del derivado del inciso IV. 2. 4, por lo que se considera que tienen geometría similar. La geometría del sustituyente R3 se determinó con base en datos estándares. Se minimizó la energía total del sistema y se obtuvo una conformación con los siguientes valores: ϕ :N1-C2-S11-O20=1.11° y ϕ 1: 109.95° cuyo dibujo lo muestra la figura 14.

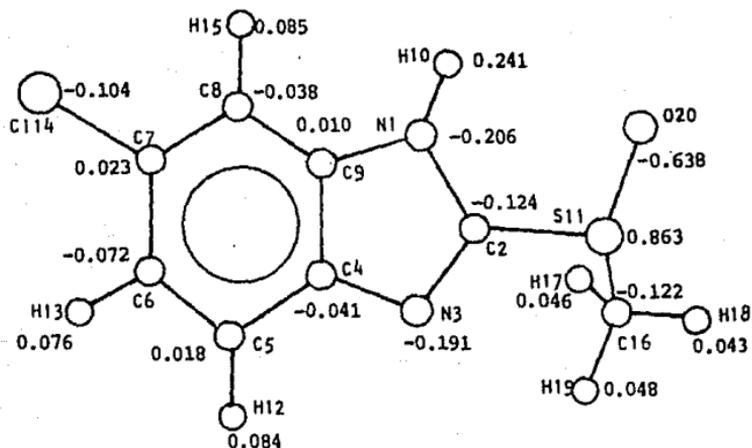
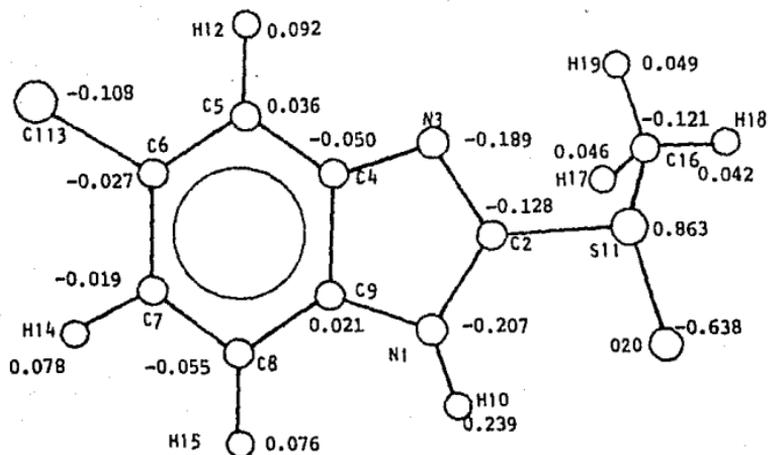


Figura 13. Dibujo y cargas atómicas de los tautómeros 4-I y 4-II.

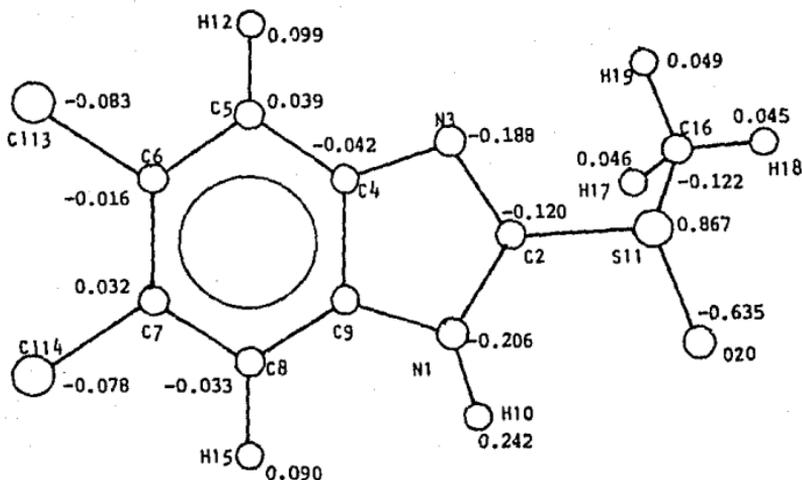


Figura 14. Dibujo y cargas atómicas del derivado $R_1 = -SO-CH_3$
 $R_2 = Cl$, $R_3 = Cl$

IV. 2. 6 $R_1 = -NH-CO-CH_3$ $R_2 = Cl$ $R_3 = H$

Para definir la geometría del sustituyente R_1 se efectuó primero la variación del ángulo diedro $\phi : O18-C16-C17-H20$ en el intervalo $(0^\circ, 120^\circ)$ con incrementos de 30° , como resultado de ésta variación se concluyó que los átomos de hidrógeno del metilo se encuentran alternados:

$$\phi : O18-C16-C17-H20 = 59.12^\circ, \quad \phi : O18-C16-C17-H21 = 179.69^\circ$$

$$\phi : O18-C16-C17-H22 = 300.3^\circ, \quad (\text{figura 16}).$$

La figura 15 muestra la variación de la energía del sistema ante el ángulo $\phi : H1-C2-N11-C16$, el cual se varió en el intervalo de $(0^\circ, 360^\circ)$ con incrementos de 30° , se ob-

serva un mínimo con un valor de $\phi = 0.0^\circ$. Partiendo de este dato se minimizó la energía total de la molécula obteniéndose un ángulo $\phi = -1.51^\circ$, ésta conformación (6-I) se muestra en la figura 16.

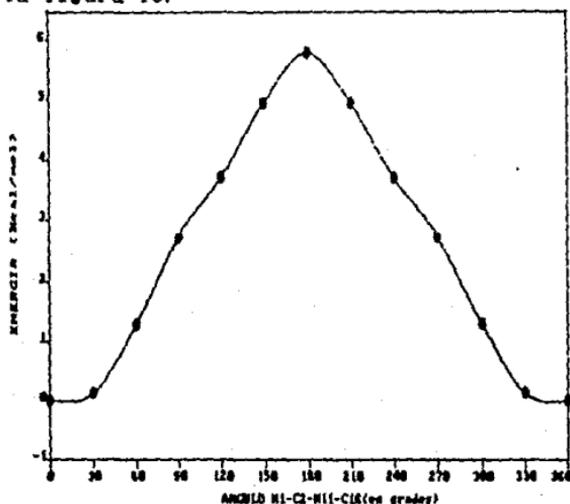


Figura 15. Variación de la energía del sistema ante el ángulo $\phi_1 = N1-C2-N11-C16$.

También este derivado tiene un tautómero (6-II) cuya geometría es semejante a la del tautómero 6-I, considerando esto se minimizó la energía total de la molécula y se obtuvo un ángulo $\phi_1 = -1.53^\circ$, lo cual nos confirma que las estructuras de ambos tautómeros son similares.

Mediante la ecuación (36) y a $t = 25^\circ\text{C}$ se calcula que en el equilibrio está presente 62.5% del tautómero 6-I y 37.5% del tautómero 6-II, lo cual indica que el tautómero 6-I es más favorecido. El dibujo del tautómero 6-II se presenta en

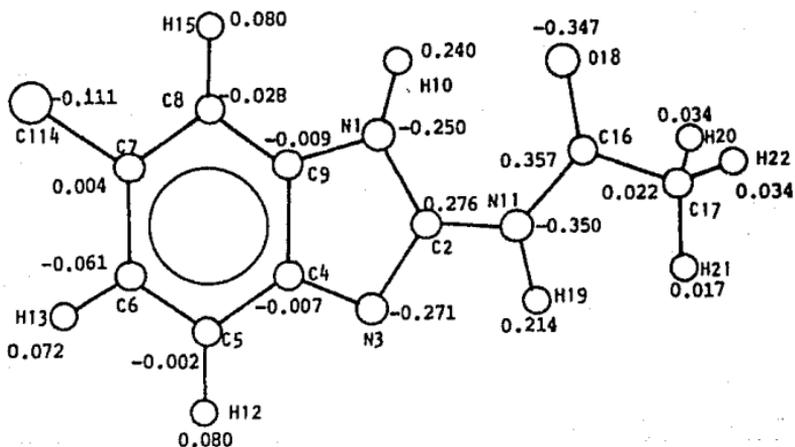
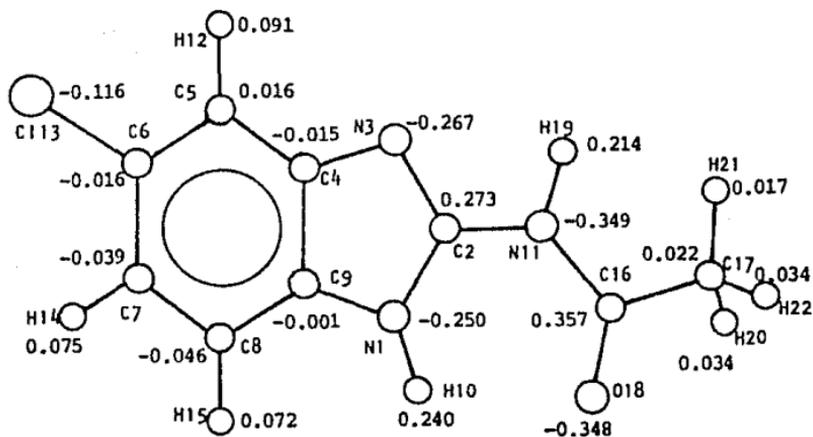


Figura 16. Dibujo y cargas atómicas de los tautómeros 6-I y 6-II

la figura 16.

IV. 2.7 R1:--NH-CO-CH3 R2=C1 R3=C1

Tomando en cuenta que los sustituyentes R1 y R2 son iguales a los del tautómero 6-I, sus geometrías se consideran iguales también, únicamente la geometría del sustituyente R3 se determinó con base en datos estándares. Al minimizar la energía total se obtuvo un conformero cuyo ángulo $\phi_1: N1-C2-N11-C16$ tiene un valor de -1.59° , este valor comprueba que el conformero tiene una estructura similar a la del tautómero 6-I. La figura 17 muestra el dibujo del conformero.

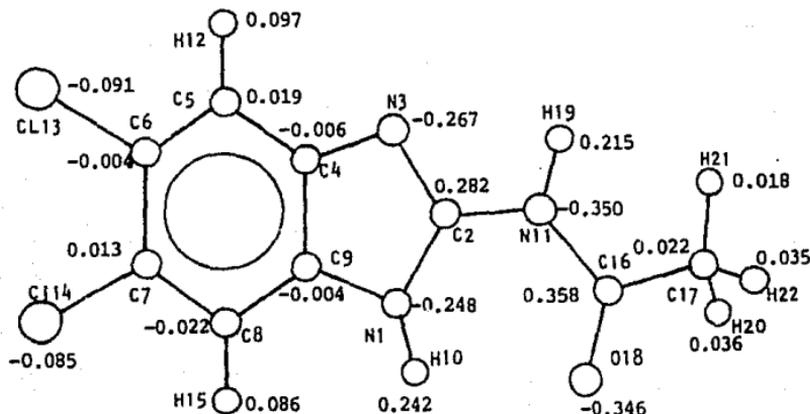
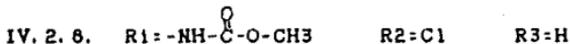


Figura 17. Dibujo y cargas atómicas del derivado con

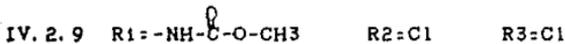
R1:--NH-CO-CH3, R2=C1, R3=C1



Para determinar la estructura del sustituyente R_1 se tomó en cuenta la información obtenida de la literatura¹², en la cual se señala que el grupo carbamato es casi coplanario con el anillo de benzimidazol. Con base en lo anterior los ángulos $\phi_1: \text{N1-C2-N11-C16}$ y $\phi: \text{C2-N11-C16-O18}$ toman los valores 0.0° y 180.0° , respectivamente. Después de minimizar la energía total del sistema se obtuvo un conformero cuyos ángulos son $\phi_1 = 0.05^\circ$ y $\phi = 180.0^\circ$. Estos datos permiten afirmar que los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con aquellos proporcionados en la literatura. El dibujo de éste conformero (8-I) se muestra en la figura 18.

Esta molécula también tiene un tautómero (8-II) cuya estructura es similar a la del tautómero (8-I). Se minimizó la energía total y se obtuvo un conformero con los siguientes valores $\phi_1 = 0.048^\circ$ y $\phi = 179.99^\circ$. Se puede concluir de los valores anteriores que el carbamato conserva la coplanaridad.

Se calculó el porcentaje de cada tautómero en el equilibrio, a $t = 25^\circ$, y resultó que existe 58% del tautómero 8-I y 42% del tautómero 8-II. En la figura 18 se presenta el dibujo del tautómero 8-II.



Los sustituyentes R_1 y R_2 son iguales a los del tautómero 8-I, por lo tanto su estructura se consideró igual. Con base en lo anterior se minimizó la energía total de la mo-

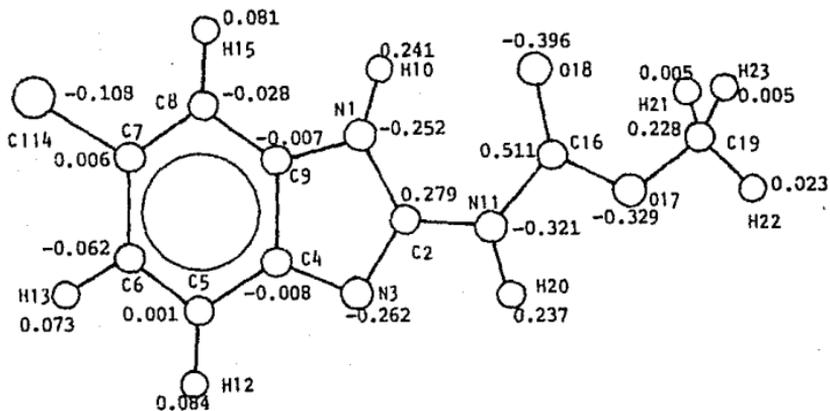
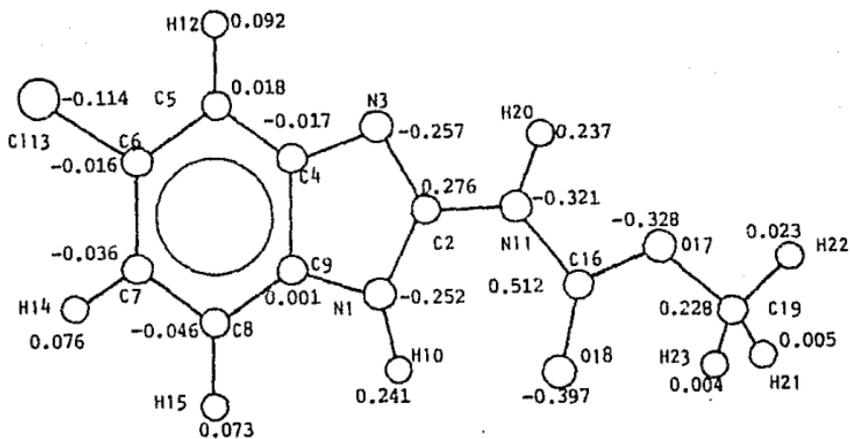


Figura 18. Dibujo y cargas atómicas de los tautómeros 8-I y 8-II.

lécula y se obtuvo un confórmero con los ángulos ϕ :N1-C2-N11-C16=0.05° y ψ :C2-N11-C16-O18=180.0°, es decir que no hubo ninguna variación en los valores de los ángulos, además de que el carbamato se mantiene coplanario con el anillo de benzimidazol. En la figura 19 se muestra el confórmero.

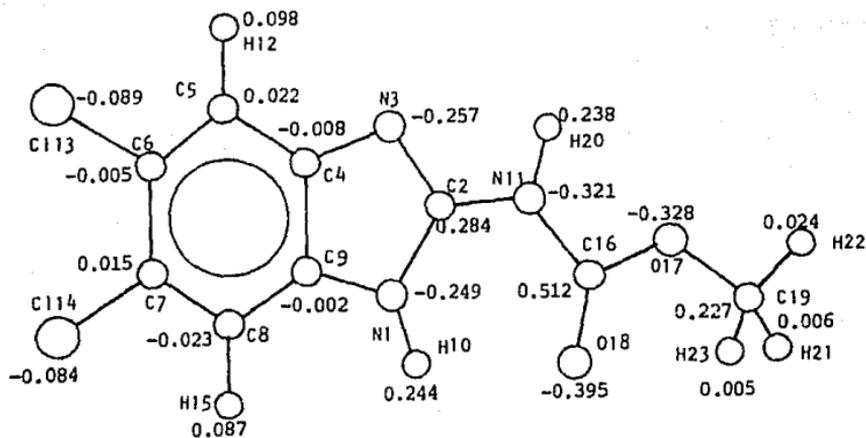
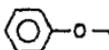


Figura 19. Dibujo y cargas atómicas del derivado

R1=-NH-C(=O)-O-CH₃ R2=C1 R3=C1.

IV. 2. 10

R1=-NH-C(=O)-O-CH₃
R3=H

R2= 

Para definir la estructura del sustituyente R1 se tomó en cuenta que es igual a la del tautómero 8-1 y se adoptó esa geometría. En el caso de la estructura del sustituyente R2 se

varió el ángulo $\phi 4$:C5-C6-O13-C20 en el intervalo (18° , 350°) con incrementos de 30° , permitiendo además que el ángulo $\phi 5$:C6-O13-C20-C21, figura 20, tomara el valor adecuado a cada variación del ángulo $\phi 4$.

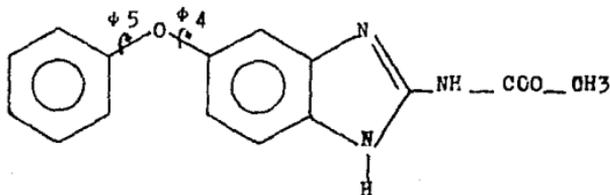


Figura 20. Definición de los ángulos $\phi 4$ y $\phi 5$.

La figura 21 muestra la variación de la energía total de la molécula ante los valores del ángulo $\phi 4$, se puede observar un mínimo en $\phi 4=48.3^\circ$, el ángulo $\phi 5$ correspondiente fue 71.01° . Partiendo de estos valores se minimizó la energía total de la molécula y se obtuvo un conformero (10-I) con los ángulos $\phi 4=39.36^\circ$ y $\phi 5=65.18^\circ$, en la figura 22 se presenta el dibujo de éste conformero.

Este derivado tiene un tautómero (10-II) y su estructura se determinó con base en la geometría óptima del tautómero 10-I. Después de haber minimizado la energía total del tautómero 10-II se obtuvo un conformero con los siguientes valores $\phi 4=32.89^\circ$ y $\phi 5=67.54^\circ$, estos valores confirmaron la semejanza entre los tautómeros. El dibujo del tautómero 10-II

se muestra en la figura 22.

A partir de la ecuación (38), se calculó que en el equilibrio, a $t=25^{\circ}$, existe 51.1% del tautómero 10-I y 48.9% del tautómero 10-II.

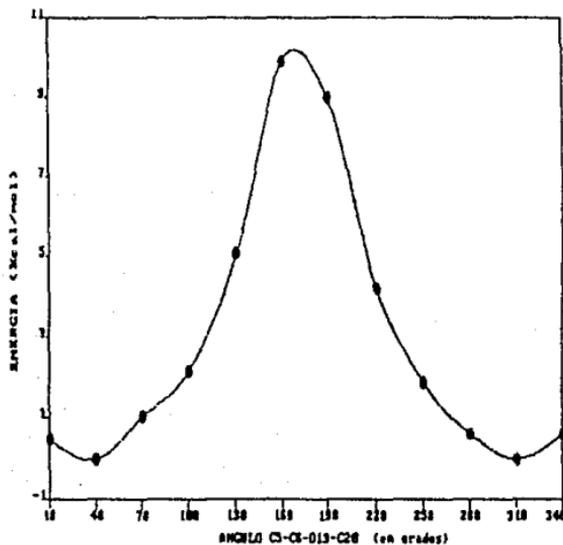


Figura 21. Variación de la energía total ante el valor del ángulo ϕ_4 .

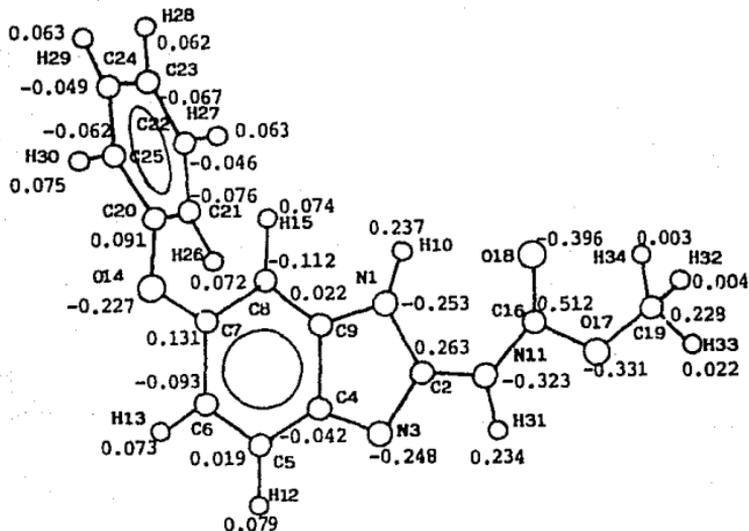
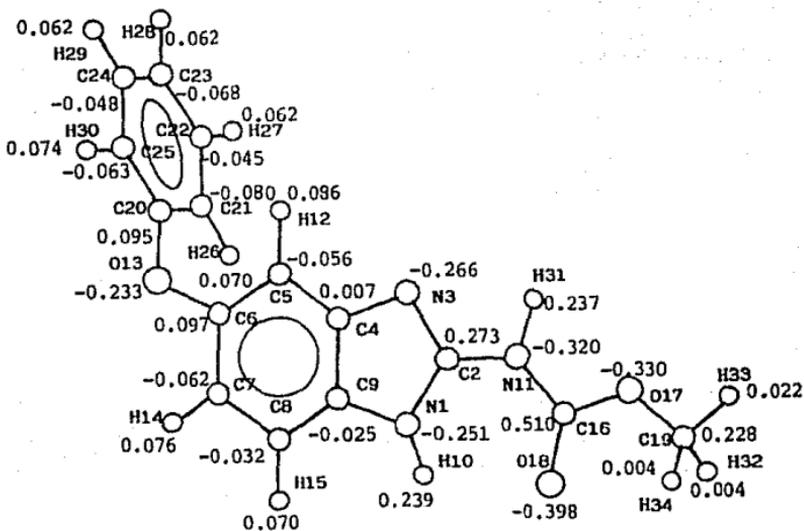


Figura 22. Dibujo y cargas atómicas de los tautómeros 10-I y 10-II.

IV.3 Distribución electrónica de los derivados del benzimidazol.

En las figuras que muestran las estructuras moleculares de cada derivado también se muestran sus correspondientes distribuciones electrónicas, las cuales se calcularon con el método MNDO.

En los derivados que tienen una estructura tautómera se aprecia que la diferencia de cargas atómicas entre ambos tautómeros es mínima.

IV.4 Propiedades fisicoquímicas de los derivados del benzimidazol.

IV.4.1 Momento Dipolar.

La distribución de carga eléctrica en una molécula se encuentra estrechamente relacionada con un gran número de propiedades o fenómenos observables tal como el momento dipolar eléctrico μ . El conocimiento del momento dipolar de un compuesto es de gran utilidad en la determinación de la conformación molecular y también proporciona información acerca de la posición relativa atómica en el espacio de una especie, es decir, de su simetría.

El valor del momento dipolar para cada molécula se obtuvo por el método MNDO. En la tabla 6 se muestran los valores de momento dipolar para cada derivado, en el caso de los derivados que tienen una estructura tautómera se calculó el momento dipolar promedio considerando la fracción de cada tau-

tómero en el equilibrio, para esto se usó la siguiente ecuación

$$\bar{\mu} = \mu_I N_I + \mu_{II} N_{II} \quad (39)$$

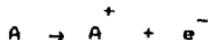
donde μ_I y μ_{II} son los valores de momento dipolar del tautómero I y II, respectivamente, y N_I y N_{II} son las fracciones molares de los tautómeros I y II.

Molécula	μ (Debye)	$\bar{\mu}$ (Debye)*
1-I	3.339	
1-II	2.545	2.937
2	4.224	-
3-I	5.262	
3-II	4.860	4.992
4-I	1.180	
4-II	1.997	1.536
5	2.650	-
6-I	4.497	
6-II	4.364	4.447
7	5.942	-
8-I	4.525	
8-II	3.963	4.288
9	5.736	-
10-I	3.051	
10-II	3.264	3.155

Tabla 6. Momentos dipolares de cada derivado. * Calculado a partir de los porcentajes de cada tautómero, deducidos en el estudio de las moléculas.

IV.4.2 Potencial de ionización

El potencial de ionización (PI) se define como la energía necesaria para separar el electrón más débilmente unido de un átomo de gaseoso aislado ¹³.



Desde el punto de vista teórico, el potencial de ionización es importante debido a que su valor corresponde, de manera aproximada, a la energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) del sistema y por consiguiente, su determinación ha sido útil para evaluar teorías de orbitales moleculares. En 1933 T.C.Koopmans probó que la energía necesaria para sustraer un electrón de un orbital en un átomo o molécula con capa cerrada, tiene un valor muy aproximado al negativo de la energía Hartree-Fock, ϵ_i , del orbital. Como esta cantidad es en general negativa, el PI (comunmente llamado PI "vertical") es un número positivo. Por consiguiente, el PI puede estimarse tomando $-\epsilon_i$ del HOMO. Al aplicar este teorema, se supone que los orbitales del ion son idénticos a los del sistema de capa cerrada, lo cual es una aproximación; sin embargo, el teorema de Koopmans se cumple en muchos casos con gran precisión.

El PI se mide mediante dos técnicas básicamente diferentes. La primera técnica, llamada "espectroscopia fotoelectrónica", consiste en hacer incidir luz monocromática en una

muestra gaseosa del compuesto. Los valores obtenidos de esta forma corresponden a una ionización "adiabática", es decir, a un proceso en el que el ion se produce en su estado más estable. La segunda técnica involucra bombardeo del compuesto en cuestión con electrones de diferente energía, se considera como una medida del PI a la energía mínima requerida para provocar ionización. En esta técnica el tiempo para producir ionización es extremadamente corto, de manera que durante la ionización el ion permanece con la misma configuración geométrica que la molécula original y no se produce en su estado de menor energía. A este tipo de ionización se le llama "vertical"

Cuando se desea encontrar teóricamente el valor de PI vertical, se hace el cálculo con una geometría fija, idéntica a la de la molécula en su estado neutro. Esto es lo que se hizo en el presente trabajo, por lo que los PI calculados corresponden a valores "verticales".

En la tabla 7 se muestran los valores de los PI para cada derivado incluyendo los tautómeros, se muestra también el potencial de ionización promedio (\overline{PI}). Para calcular el (\overline{PI}) se utilizó la siguiente ecuación

$$\overline{PI} = \frac{PI_I N_I}{N_I + N_{II}} + \frac{PI_{II} N_{II}}{N_I + N_{II}} \quad (40)$$

en la que PI_I y N_I son el potencial de ionización y la fracción molar que existe en el equilibrio del tautómero I, PI_{II} y N_{II} son el potencial de ionización y la fracción molar del

tautómero II. Para evaluar los potenciales de ionización se utilizó el método MNDD. Al analizar la función de onda de cada derivado, proporcionada por el cálculo MNDD, se observó que el orbital atómico 2pz de los átomos C6 y C7 de cada uno de los derivados es el que contribuye principalmente al orbital molecular, seguido del orbital 2pz de los átomos C4 y C9. Esta tendencia se presenta también en el anillo de benzimidazol sin sustituir.

Molécula	PI (eV)	\bar{PI} (eV)
1-I	9.000	
1-II	8.960	8.980
2	9.187	-
3-I	9.064	
3-II	8.978	9.006
4-I	9.384	
4-II	9.341	9.365
5	9.580	-
6-I	8.784	
6-II	8.740	8.768
7	8.986	-
8-I	8.876	
8-II	8.830	8.857
9	9.072	-
10-I	8.570	
10-II	8.420	8.497

Tabla 7. Potenciales de ionización para cada derivado, en (eV).

IV.4.3 Calor de formación

El calor de formación estándar se define como el cambio de entalpía para la reacción en la que un mol de cierto compuesto se produce a partir de sus elementos en sus formas más estables.

Los calores de formación estándar, ΔH_f° , se obtiene en algunos casos de manera directa, por medición en un calorímetro, pero en la mayoría de las veces se hace usando calores de combustión.

Los compuestos para los cuales ΔH_f° es negativo son, en general, más estables con respecto a sus elementos, ya que libera energía en su formación. Cuando el valor de ΔH_f° es mayor que cero, indica que los compuestos son menos estables que los elementos sin unir.

El calor de formación de cada derivado se determinó con el método MNDO. Los valores promedio de calor de formación, $\overline{\Delta H_f^\circ}$, se calcularon para aquellos derivados que tienen tautómero, considerando la fracción de cada tautómero en el equilibrio

$$\overline{\Delta H_f^\circ} = \Delta H_{fI}^\circ N_I + \Delta H_{fII}^\circ N_{II} \quad (41)$$

en esta ecuación N_I y N_{II} son las fracciones de cada tautómero, ΔH_{fI}° y ΔH_{fII}° son los calores de formación del tautómero I y II, respectivamente.

En la tabla 8 se muestran los valores de los calores de formación para cada derivado y también los valores promedio.

Molécula	ΔH_f (Kcal/mol)	$\overline{\Delta H_f}$ (Kcal/mol)
1-I	30.797	
1-II	30.811	30.804
2	26.143	-
3-I	17.726	
3-II	17.299	17.439
4-I	71.219	
4-II	71.374	71.286
5	66.774	-
6-I	-2.625	
6-II	-2.323	-2.512
7	-7.156	-
8-I	-41.756	
8-II	-41.563	-41.675
9	-46.174	-
10-I	-39.961	
10-II	-39.954	-39.958

Tabla 8. Calores de formación para cada derivado .

IV.5 Relación estructura química - actividad biológica

La hidrofobicidad es el factor principal que gobierna el transporte y distribución de los fármacos en sistemas biológicos, y es también una propiedad importante que afecta las interacciones fármaco - receptor. El logP (logaritmo del coeficiente de partición octanol - agua) ha sido generalmente utilizado como una medida experimental de la hidrofobicidad, de ésta manera el uso de logP ha llegado a ser un método estándar en estudios de relación estructura - actividad¹⁴. Existe una necesidad creciente de la estimación real del logP especialmente en aquellos compuestos para los cuales los valores experimentales no están disponibles o pueden ser difíciles de medir.

En el presente trabajo se calculó el log P siguiendo el método propuesto por Moriguchi y cols.¹⁴, el cual hace uso de la superficie molecular accesible al disolvente (S_A) con una corrección por el efecto hidrofílico de los grupos polares presentes en la molécula (S_H). Mediante éste método es posible determinar la diferencia en logP entre isómeros geométricos. S_A fué definida originalmente por Lee y Richards¹⁵ como el área determinada por el centro de una molécula de disolvente (considerándola como una esfera) cuando ésta se hace rodar sobre la superficie de van der Waals de una molécula de soluto.

La superficie accesible al disolvente (S_A) se calculó usando

el programa SAVOL¹⁶. Los valores utilizados para los radios de van der Waals (en Å) son¹⁴: 1.7 para C, 1.1 para H, 1.5 para N, 1.4 para O, 1.8 para S y 1.8 para Cl; el radio del disolvente (H₂O) es igual a 1.4 Å.

Como a los derivados del benzimidazol estudiados en este trabajo aún no se les ha evaluado su actividad antihelmíntica las conclusiones a las que se lleguen respecto a la actividad de cada derivado no podrán confirmarse comparándolas con los resultados experimentales.

La ecuación que se utilizó para calcular los valores de logP según el método de Moriguchi¹⁴ es la siguiente:

$$\log P = 1.40(\pm 0.04)S_A - 1.00(\pm 0.02)S_H - 1.06(\pm 0.10) \quad (42)$$

Los valores de S_A de los grupos polares contenidos en cada molécula se tomaron de la literatura¹⁴. Hasta ahora no se ha informado el efecto hidrofílico de los sulfuros (-S-) y sulfóxidos (-SO-) por lo que fue necesario calcularlos, para esto se utilizaron moléculas cuyo logP es conocido, la superficie S_A se calculó con el método SAVOL, quedando como única incógnita la contribución hidrofílica del grupo sulfuro o sulfóxido. Los resultados fueron los siguientes: S_H del grupo sulfuro es 0.7275 y del grupo sulfóxido es 3.091.

En la tabla 9 se muestran los valores obtenidos de logP para la serie de compuestos estudiada. Podemos apreciar que los derivados 1 a 5 presentan una naturaleza hidrofóbica más

Derivado	$S \frac{2}{A}$	$\overline{S} \frac{2}{A}$	log P	$\overline{\log P}$
1I	347.08		2.233	
1I	347.09	347.08	2.234	2.233
2	373.73	373.73	2.579	2.579
3I	521.14		3.560	
3II	521.95	521.68	3.575	3.570
4I	361.33		0.140	
4II	361.39	361.36	0.141	0.140
5	388.18	388.18	0.490	0.490
6I	371.11		-0.573	
6II	371.33	371.19	-0.569	-0.572
7	397.21	397.21	-0.237	-0.237
8I	388.72		-0.298	
8II	388.82	388.76	-0.297	-0.298
9	414.83	414.83	0.037	0.037
10I	482.60		-0.015	
10II	482.91	482.75	-0.009	-0.012

Tabla 9.- Valores calculados de $S \frac{2}{A}$ y de log P para cada molécula estudiada.

marcada que los derivados 6 a 10. Podemos concluir que la presencia de átomos de N y O en el sustituyente R1 (ver figura 1) disminuye la actividad farmacológica de la molécula, esto se puede deber a que los oxígenos y nitrógenos, en general, son sólo ligeramente hidrofóbicos, mientras que los

17
sulfuros divalentes son hidrofóbicos en naturaleza . El transporte del fármaco se efectúa, principalmente, a través de "ambientes" lipofílicos, por lo que a mayor naturaleza hidrofóbica de éste habrá mayor actividad farmacológica.

Las moléculas liposolubles y no ionizadas poseen un coeficiente de partición alto y fácilmente penetran a una variedad de células y tejidos. La liposolubilidad de una molécula no ionizada es la propiedad fisicoquímica que gobierna de manera primordial la velocidad de entrada. El incremento en la actividad es casi paralelo a la disminución de la solubilidad en agua y al incremento de la solubilidad en lípidos (coeficiente de partición) ³¹ . Históricamente, los coeficientes de partición fueron correlacionados por primera vez con la actividad biológica de hipnóticos y narcóticos por Overton y Meyer (1901).

Los factores estéricos determinados por la estereoquímica de la superficie del sitio receptor y aquella de la molécula del fármaco son de suma importancia para determinar la naturaleza y la eficiencia de la interacción fármaco-receptor. Las diferencias en reactividad de grupos funcionales o su interacción con receptores biológicos, puede deberse también a requerimientos estéricos.

Generalmente una simple modificación estructural en los fármacos resulta frecuentemente en diferencias en el modo de acción y consecuentemente en el espectro antihelmíntico ³² .

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. Se calcularon las conformaciones de mínima energía de la serie de benzimidazoles estudiada.
2. Los cambios conformacionales en el anillo de benzimidazol al variar los sustituyentes R1, R2, R3 fueron mínimos, casi inapreciables.
3. Las propiedades fisicoquímicas como el potencial de ionización, calor de formación, momento dipolar y logP, en los derivados que tienen una estructura tautómera, casi no varían de un tautómero a otro.
4. La distribución electrónica del anillo de benzimidazol se mantuvo sin alteraciones al cambiar de sustituyentes (R1, R2, R3).
5. En el caso del sustituyente R1=-NH-COO-CH3 (carbamato) la geometría óptima calculada coincidió aceptablemente con los resultados publicados en la literatura ¹².
6. Para cada derivado, incluyendo su tautómero, se calcularon las siguientes propiedades fisicoquímicas: momento dipolar, potencial de ionización, calor de formación y logaritmo decimal del coeficiente de partición.
7. El transporte del fármaco se efectúa, principalmente, a través de "ambientes" lipofílicos, por lo que a mayor na-

turalidad hidrofóbica de éste habrá mayor actividad farmacológica.

8. La velocidad de absorción del fármaco en el tejido celular está relacionada ampliamente con el coeficiente de partición del fármaco.
9. Con base en los resultados de $\log P$, ver Tabla 9, los derivados 1 a 5, incluyendo sus tautómeros, son los que probablemente presenten mayor actividad antihelmíntica.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

B I B L I O G R A F I A

1. P.A.Janssen, *Endeavour. New Series*, **9**, 28 (1985)
2. J.P.Tollenaere, H.Moereels y M.Van Loon, *Progress in Drug Research*, **30**, 92 (1986)
3. J.P.Tollenaere, Janssen. *Chimica Acta*, **5**, 14 (1987)
4. J.A.Pople, D.P.Santary y G.A.Segal, *J.Chem.Phys.*, **43**, S129 (1965). CNINDO. With bond calculation, Program 242. Quantum Chemistry Program Exchange, Indiana University.
5. M.J.S.Dewar y W.Thile, *J.Am.Chem.Soc.*, **99**, 4899 (1977)
6. J.A.Pople y D.L.Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, Mc Graw-Hill, New York (1970)
7. P.N.Preston, *Coleccion: The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40 Part 1**, 60 (1981)
8. B.L.Trus y R.E.Marsh, *Acta Cryst.*, **B39**, 2298 (1973)
9. Z.Rusic-Toros, *Acta Cryst.*, **B35**, 1277 (1979)
10. G.R.Form, E.S.Raper y T.C.Downie, *Acta Cryst.*, **B32**, 345 (1976)
11. A.Escande y J.L.Galigné, *Acta Cryst.*, **B30**, 1647 (1974)
12. J.P.Tollenaere, H.Moereels, L.A.Raymaeker, *Atlas of the three dimensional structure of drugs*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, (1979), pág. 289
13. P.Ander y A.J.Sonessa, *Principios de Química*, Ed. Limusa, Mexico, (1982), pág. 198.
14. K.Iwase, K.Komatsu, S.Hirono, S.Nakagawa y I.Moriguchi,

- Chem.Pharm Bull., 33 (5) 2114 (1985)
15. B. Lee y F.M.Richards, J.Mol.Biol., 55, 379 (1971)
 16. R.S.Pearlman, Molecular Surface Areas and Volumes and their use in Structure/Activity Relationships, en: Physical Chemical Properties of Drug (S.H.Yalkowsky, A. A.Sinkula y S.C.Valvani y Eds.), Marcel Dekker, New York (1980)
 17. A.K.Ghose y G.M.Crippen, Journal of Computational Chemistry, V.7, No. 4, 565-577 (1986)
 18. Brown, H.D., Matxuk, A.R., Ilves, I.R., Peterson, L.H., Harris, S.A., Sarett, L.H., Egerton, J.R., Yakstis, J.J. Campbell, W.C. y Cuckler, A.C. Antiparasitic Drug IV. 2-(4-thiazolyl)benzimidazole, a new anthelmintic. J.Am. Chem.Soc., 83, 1764-1765 (1961)
 19. Hoff, D.R., Fisher, M.H. y cols. A new broad-spectrum anthelmintic. 2-(4-thiazolyl)-5-isopropoxy-carbonyl-amino-benzimidazole. Experientia, 26, 550-551 (1970)
 20. Brugmsns, J.P., Thienpont, D. y cols. Mebendazol in enterobiasis radiochemical and pilot clinical study in 1278 subjects. J.Am.Med.Ass., 217, 313-316 (1971)
 21. Theodorides, V.J., Chang, J., Di Cuollo y cols. Oxibendazol a new broad spectrum anthelmintic effective against gastrointestinal nematodes of domestic animals. British Veterinary Journal, 129, 97-98, (1973)
 22. Baeder, C., Bähr, H. y cols. Fenbendazol: a new highly effective anthelmintic. Experientia 30, 753-754, (1974)

23. Averkin, E.A., Beard, C.C. y cols. Methyl 5(6)-phenyl-sulfinyl-2-benzimidazole-carbamate, a new potent anthelmintic. *J.Med.Chem.*, **18**, 1164-1166 (1975)
24. Theodorides, V.J., Gyurik R.J. y cols. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and gastrointestinal roundworms. *Experientia*, **32**, 702-703 (1976)
25. Prichard, R.K. In: Epidemiology and control of gastrointestinal parasites of sheep in Australia. (Donald, A.D. Southcott, W.H. and Dineen, J.K., eds.) Melbourne, CSIRO (1978).
26. Di Cuollo, C.J., Miller, J.A. y cols. Albendazole metabolic and tissue residue studies in sheep and cattle. World Ass. for Adv.Vet.Paras. 8th Internacional Conference, Sydney, Abstract 89.
27. Pitzer, R.M y Lipscomb, W.N., *J.Chem.Phys.*, **39**, 1995 (1963)
28. Black, P.J y Heffernan, M.L., *Aust.J.Chem.*, **15**, 862 (1962)
29. Pugmire R.J y Grant, D.M., *J.Am.Chem.Soc.*, **93**, 1880 (1971)
30. Lawesson, S.O., Schroll, G., Bowie, J.H. y Cooks, R.G., *Tetrahedron*, **24**, 1875 (1968)
31. Daniel, T.C., *Ann.Rev.Biochem.*, **12**, 447 (1943)
32. Roberson, E.L., *Chemotherapy of Parasitic Diseases*, Chap **55**, Sec.16, 808 (1976)